



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

“Estudio comparativo de la eficacia de ceftriaxona-clindamicina frente ampicilina-sulbactam en el manejo de pie diabético infectado”

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e
Investigación en Salud

AUTOR

Yudith Renee QUISPE LANDEO

ASESOR

Herman VILDÓZOLA GONZALES

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Quispe Y. Estudio comparativo de la eficacia de ceftriaxona-clindamicina frente ampicilina-sulbactam en el manejo de pie diabético infectado [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

1) CÓDIGO ORCID DE AUTOR

YUDITH RENEE QUISPE LANDEO

0000-0003-0285-6147

2) CODIGO ORCID DE ASESOR

HERMAN VILDÓZOLA GONZALES

0000-000-2-0597-9751

3) DNI DE AUTOR

21529059

4) GRUPO DE INVESTIGACION

NO APLICA

5) INSTITUCION QUE FINANCIA PARCIAL O TOTALMENTE LA INVESTIGACION

NO APLICA

6) UBICACION GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLÓ LA INVESTIGACION, DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS

PAIS: PERÚ

DEPARTAMENTO: LIMA

PROVINCIA: LIMA

DISTRITO: LA VICTORIA

DIRECCIÓN: AV. GRAU 800

COORDINADAS GEOGRÁFICAS: 12°3'34.44" S, 77°1'20.14' W

INSTITUCIÓN: HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN

7) AÑO O RANGO DE AÑOS QUE LA INVESTIGACION ABARCÓ

ABRIL DEL 2009 A ABRIL DEL 2010



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado
Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 14 días del mes de noviembre del año dos mil diecinueve siendo las 12:00 pm, bajo la presidencia del Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano con la asistencia de los Profesores: Dr. Luis Enrique Podestá Gavilano (Miembro), Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Miembro), Mg. Rosa María Pando Álvarez (Miembro) y el Dr. Herman Vildózola Gonzáles (Asesor); la postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Medicina Humana, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE CEFTRIAXONA - CLINDAMICINA FRENTE AMPICILINA - SULBACTAM EN EL MANEJO DE PIE DIABÉTICO INFECTADO"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 18**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** a la postulante **YUDITH RENEE QUISPE LANDEO**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 12:50 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Dr. Luis Enrique Podestá Gavilano
Profesor Principal
Miembro

Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido
Profesora Auxiliar
Miembro

Mg. Rosa María Pando Álvarez
Profesora Principal
Miembro

Dr. Herman Vildózola Gonzáles
Profesor Principal
Asesor

Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano
Profesor Principal
Presidente

DEDICATORIA

“A mi familia por la motivación constante, el gran apoyo en cada uno de los pasos que he dado en mi vida sin ellos es imposible que camine en el esfuerzo intelectual.

A mi mentor el Doctor David G. Armstrong por haber confiado en mí y darme la oportunidad de formar parte de SALSA (Southwestern Academic Limb Salvage Alliance) pilar fundamental para mi crecimiento profesional.”

INDICE GENERAL

ACTA DE GRADO DE MAGISTER	¡Error! Marcador no definido.
DEDICATORIA	i
INDICE GENERAL	ii
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación Problemática	1
1.2 Formulación del Problema	3
1.3 Justificación teórica	3
1.4 Justificación práctica	3
1.5 Objetivos	4
CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación.	5
2.2 Antecedentes del problema	5
2.3 Bases Teóricas	12
2.4 Marco conceptual	16

2.5	Hipótesis y variables	18
CAPITULO 3: METODOLOGÍA.....		21
3.1	Tipo y diseño de Investigación	21
3.2	Unidad de Análisis.....	21
3.3	Población de estudio	21
3.4	Tamaño de la muestra	22
3.5	Selección de la muestra.....	23
3.6	Procedimientos.....	23
3.7	Técnicas de recolección de datos.....	24
3.8	Análisis e interpretación de la información	25
3.9	Aspectos éticos	26
CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN		27
4.1	Presentación de resultados	27
4.2	Pruebas de hipótesis.....	35
4.3	Análisis, interpretación y discusión de resultados	36
CONCLUSIONES.....		40
RECOMENDACIONES		41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		42
ANEXOS.....		45

ANEXO 1. Matriz de consistencia.	46
ANEXO 2A. Ficha de recolección de datos.	48
ANEXO 2B. Ficha de seguimiento clínico.	50
ANEXO 3. Evaluación instrumento de recojo de información.	51
ANEXO 4. Criterios de infección según IDSA.	53
ANEXO 5. Consentimiento informado.	54

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Diagrama de flujo de reclutamiento, aleatorización, seguimiento y análisis de pacientes con pie diabético infectado.	27
Tabla 1. Características demográficas basales entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam	28
Tabla 2. Características clínicas basales entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam	30
Tabla 3. Resultados clínicos entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam	32
Gráfico 2 . Curva de Kaplan Meier de ocurrencia de mejoría clínica durante hospitalización.	33
Tabla 4. Tiempo de curación de signos y síntomas de infección de pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam.	34

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de ceftriaxona-clindamicina frente ampicilina-sulbactam en el manejo del pie diabético infectado.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico experimental, abierto, en 60 pacientes hospitalizados por pie diabético infectado de grado moderado-severo, sin compromiso óseo, ni isquemia crítica separada en 2 grupos de 30 pacientes. Se asignó aleatoriamente a recibir ceftriaxona 2 g /24 h EV + clindamicina 600 mg / 8 horas EV o ampicilina-sulbactam 3 g/ 6 horas EV. Se siguió por un máximo de 21 días hasta la ocurrencia de mejoría clínica por remisión de la sintomatología de ingreso que incluyó fiebre, persistencia de eritema perilesional, mejoría de dolor y/o volumen del drenaje tipo purulento. Se comparó la respuesta al tratamiento y tiempo de mejoría entre ambos grupos.

Resultados: La muestra tuvo una edad media de 73 años y el 60% eran varones con un tiempo de enfermedad de 24 años. El 53% presentó neuropatía diabética, el 15% enfermedad coronaria y un 40% hipertensión arterial. El 64% de los pacientes fue de tipo neuropático, con un tiempo de evolución de 9.6 días. Un 93% presentó grado de infección moderada, un 97% presentó Wagner 3 sin compromiso óseo y un 57% de las lesiones estuvieron ubicadas en ante pie con un tamaño promedio de 5.4 cm². El 100 % de los pacientes alcanzaron mejoría clínica durante el periodo de seguimiento y no se presentaron pérdidas, abandonos o amputación mayor secundaria a la infección. El tiempo de curación promedio para ambos grupo fue de 13.6 días para el grupo de ceftriaxona-clindamicina vs 12.6 días para el grupo ampicilina-sulbactam. (p>0.05)

Conclusión: En ambos grupos, todos los pacientes alcanzaron mejoría clínica sin pérdidas, ni abandonos, así mismo, el promedio del tiempo para lograr el resultado fue igual.

Palabras clave: Pie diabético, antibacterianos, eficacia, ensayo clínico (Fuente: DeCS BVS)

ABSTRACT

Objective: to compare the efficacy of ceftriaxone-clindamycin versus ampicillin-sulbactam in the management of infected diabetic foot.

Material and methods: A experimental, open clinical trial was carried out in 60 patients hospitalized for moderate to severe degree of diabetic foot, without bone involvement or critical ischemia. She was randomly assigned to receive ceftriaxone 2 g / 24 h EV + clindamycin 600 mg / 8 hours EV or ampicillin-sulbactan 3 g / 6 hours EV. It was followed until a maximum of 21 days until the occurrence of clinical improvement due to remission of the admission symptomatology that included fever, persistence of perilesional erythema, improvement of pain and / or volume of purulent drainage. The frequency and time of improvement between both groups was compared.

Results: The sample had a mean age of 73 years and 60% were males with a disease time of 24 years. 53% presented diabetic neuropathy, 15% coronary heart disease and 40% arterial hypertension. Was 64% of the patients neuropathic, with a time of evolution of 9.6 days. 93% presented a moderate degree of infection, 97% presented Wagner 3 without bone involvement and 57% of the lesions were located in the forefoot with an average size of 5.4 cm². 100% of the patients achieved clinical improvement during the follow-up period and there were no losses, abandonment or major amputation secondary to the infection. The average healing time for both groups was 13.6 days for the ceftriaxone-clindamycin group vs. 12.6 days for the ampicillin-sulbactam group. ($p > 0.05$)

Conclusion: In both groups, all patients achieved clinical improvement without loss or abandonment, likewise, the average time to achieve the result was the same.

Keyword: Diabetic foot, anti-bacterial agents, efficacy, clinical trial (MESH Pubmed)

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática

La diabetes mellitus constituye uno de los problemas socio-sanitarios más importantes en el siglo XXI, tanto por su alta morbilidad y mortalidad asociada a sus complicaciones como por el enorme costo que supone para los pacientes, los familiares y la sociedad. Entre las complicaciones secundarias asociadas a la diabetes mellitus se encuentran la macro y microangiopatía.(Quispe-Landeo & Panizo-Linke, 2017; Zaragoza-Crespo & Blanes-Mompó, 2006)

Estas condiciones se manifiestan aisladas o juntas en el pie, en lo que se conoce como pie diabético, promoviendo el desarrollo de úlceras neuropáticas, neuroisquémicas o isquémicas y posterior infección, empeorando su pronóstico y dificultando su tratamiento. La determinación de su gravedad, la detección precoz del microorganismo responsable y la determinación del antibiograma son aspectos prioritarios para el manejo de estos pacientes. (Frykberg et al., 2006; Zaragoza-Crespo & Blanes-Mompó, 2006)

El riesgo de una persona diabética para desarrollar una úlcera en sus extremidades inferiores se sitúa en torno al 15 -25 %, siendo la causa más frecuente de admisión de pacientes diabéticos en EEUU y la principal causa de amputación no traumática de miembros inferiores. La incidencia de una nueva úlcera o de amputación contralateral a los cinco años es del 50 % y la supervivencia a los tres y cinco años tras una amputación mayor es del 30 y 50 % respectivamente.(Blanes et al., 2012).

La infección más frecuente en personas con diabetes mellitus se originan en úlceras del pie, ocurriendo en el 36.5 % en las personas. El tratamiento es complejo por los diversos factores que intervienen en su desarrollo. El grado y calidad de evidencia clínica no son los más deseables debido a la falta de homogeneidad de los ensayos clínicos realizados (Frykberg et al., 2006; Zaragoza-Crespo & Blanes-Mompó, 2006)

La gravedad de la infección, condiciona la selección del tratamiento antimicrobiano empírico inicial, el lugar donde se realiza y la vía de administración. En las infecciones moderada-severas se aconseja el tratamiento endovenoso y de amplio espectro por su naturaleza polimicrobiana, durante 2- 4 semanas. En esta situación se puede emplear ertapenem, una cefalosporina de tercera generación asociada a clindamicina, amoxicilina-ácido clavulámico o piperacilina-tazobactam. La adición de linezolid o un glucopéptido (vancomicina o teicoplanida) debe considerarse en caso de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. (B. A. Lipsky et al., 2016; B. A. Lipsky, Berendt, et al., 2004; Selva et al., 2015; Tchero et al., 2018)

Siendo los pacientes diabéticos una población de alto riesgo de presentar lesiones ulcerativas que podría llevarlos a una amputación en el 14- 20 % de las veces; y habiéndose publicado pocos trabajos donde se asocian fármacos de diferentes espectros es que realizamos el presente estudio que tiene por finalidad evaluar la eficacia de ceftriaxona -clindamicina endovenoso frente ampicilina-sulbactam en el tratamiento de infecciones moderada –severas de pie diabético.

1.2 Formulación del Problema

¿Existe diferencia entre la eficacia de ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam en el manejo de pie diabético infectado moderado-severo?

1.3 Justificación teórica

El presente trabajo genera nuevo conocimiento, al observarse empíricamente la evolución clínica de los pacientes con infecciones moderadas-severas en la unidad de pie diabético del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen usando esquemas como ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam pero no habiéndose efectuado estudios al respecto en nuestro país o a nivel mundial de acuerdo a la revisión bibliográfica que se realizó en el Pubmed en los últimos 10 años.

1.4 Justificación práctica

La importancia del tratamiento antibiótico en el manejo de infecciones del pie diabético es tal que si este se retrasa o resulta inadecuada se produce un mayor número de complicaciones como son osteomielitis, gangrena y la amputación.

Para las infecciones por pie diabético de grado moderada-severas, que son motivo del presente trabajo de investigación, se han efectuado estudios comparativos de diversos antibióticos con relativa eficacia, pero su elevado costo y el no formar parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud o ESSALUD, no hace posible la adherencia al tratamiento ocasionando las complicaciones ya expuestas. El presente trabajo aporta información sobre la

eficacia de ceftriaxona- clindamicina y ampicilina-sulbactam, fármacos que por su costo y disponibilidad tienen mucha mayor accesibilidad con el consiguiente bienestar para nuestros pacientes.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo General:

Comparar la eficacia de ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam en el manejo del pie diabético infectado de grado moderado-severo.

1.5.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características demográficas basales entre pacientes con pie diabético infectado de grado moderado-severo que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam.
- Describir las características clínicas basales de pacientes con pie diabético infectado de grado moderado-severo que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam.
- Comparar los resultados clínicos entre pacientes con pie diabético infectado de grado moderado-severo que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam.
- Determinar si existe asociación entre tiempo de mejoría y tipo de antibiótico recibido.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación.

Este estudio está enmarcado dentro del positivismo, escuela filosófica nacida del empirismo, donde la fuente de conocimiento es la percepción sensorial, tanto de forma inmediata (sentidos) como mediata (a través de registros y medidas instrumentales). Considerando que no es posible conocer las primeras causas o principios de los fenómenos, el intelecto humano debe centrarse en establecer relaciones de causa-efecto, sobretodo cuantitativo, que permitan enunciar teoremas y leyes. En medicina, el positivismo se ha impuesto desde el descubrimiento de la fisiología y bacteriología que impone a la materia como base de la vida en contraposición a la visión teológica, en el que los fenómenos se explican por la acción de la divinidad o metafísica, en que la fe es substituida por especulación intelectual. (Graña-Aramburú, 2015)

2.2 Antecedentes del problema

Eficacia de ampicilina-sulbactam

(Harkless et al., 2005) comparó la administración de piperacilina-tazobactam 4 g / 0,5 mg EV cada 8 horas con la administración de ampicilina/sulbactam 2g/1g cada 6 horas. Ambos tratamientos duraron entre 4 a 14 días, con un máximo de 21. El ensayo clínico no tuvo cegamiento, aleatorizado y multicéntrico. Se incluyeron úlceras infectadas tipo IB, ID, IIB, IID de la Universidad de Texas, al menos una

parcial o total úlcera con drenaje purulento debajo del tobillo o 2 de los siguientes signos: eritema, edema local, fluctuación, edema, calor local o fiebre. Se excluyó amputación 2 mese previas, depuración de creatinina < 40 ml/min, hemodiálisis, osteomielitis, trombocitopenia. Se reclutaron 314 participantes, con una media del grupo intervención de 62 años y una media del grupo control de 60.1 años. A los 14 a 21 días después del fin de terapia, no hubo diferencia en la proporción de participantes con resolución clínica de infección. (63.8% vs 62.8% RR 1.02 IC95% 0.86 – 1.20). También no hubo diferencia en la tasa de eventos adversos (75.5% vs 66%, RR 1.14 IC95% 0.99 – 1.32) o la tasa de eventos adversos relacionados al medicamento (18.7% vs 13.2%; RR 1.42 IC95% 0.85 -2.37). Los eventos adversos relacionados a la medicación fueron diarrea y náusea, y los más comunes eventos adversos severos fueron amputación, infección, enfermedad vascular periférica y osteomielitis. No se hallaron diferencias en la tasa de amputaciones (combinando amputaciones de dedo, pie o pierna). (RR 0.97, IC95% 0.51 – 1.84). Se reportó 3 muertes en el grupo de Piperacilina/tazobactam pero ninguno fue relacionado a la medicación.

(B. A. Lipsky, Itani, Norden, & Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group, 2004) con la premisa que en las infecciones son causadas principalmente por cocos grampositivos, compararon la eficacia de curación de linezolid EV con ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulámico en 371 pacientes que presentaron pie diabético infectado. El estudio no tuvo cegamiento, fue multicéntrico, el ratio entre linezolid vs comparador fue de 2 a 1, el linezolid se administró a dosis de 600 mg c/ 12 h EV o VO, ampicilina sulbactam a 1,5 – 3 g c/6h y amoxicilina/ácido clavulámico a 500-875 mg c/8-12 VO; la duración del tratamiento fue entre 7 a 28

días, se agregó vancomicina en el grupo de aminopenicilinas al descubrir SAMR o aztreonam si se documentaba o sospechaba bacterias gram negativas; se admitió todo tipo de infección por pie diabético (celulitis, paroniquia, úlcera, osteomielitis), se excluyó pacientes con isquemia crítica, gangrena extensa o necesidad de uso de antibióticos > 28 días y se denominó “cura” a la resolución de todos los signos y síntomas de infección después de 5 días de terapia. Se halló que un 71% era del sexo masculino, con un promedio de edad de 62 años, un 78% tenía úlcera infectada y el 21 % tenía osteomielitis diagnosticado por cualquiera de los siguientes métodos: radiografía, resonancia magnética nuclear, gammagrafía o cultivo óseo. No encontró diferencias entre ambos tratamientos en términos globales (68.4% vs 64.1%, RR 1.07 IC95% 0.91 – 1.25) pero linezolid mostró mayor curación clínica en el subgrupo de pacientes con úlceras profundas infectadas (81% vs 68%, $p=0.018$) y en aquellos con osteomielitis (87% vs 72%, $p=0.003$). Se reportó más eventos adversos con linezolid que con ampicilina-sulbactam (27% vs 10%; RR 2.66 IC 95% 1.49 – 4.73). Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náusea, anemia, trombocitopenia, vómitos, hiporexia y dispepsia. Se reportó un solo caso de amputación menor en el grupo tratados con clindamicina (RR 3.21, IC 95% 0.14 – 75.68). Los autores concluyen que linezolid es al menos tan efectivo como las aminopenicilinas para tratar infección en pacientes con pie diabético

(Erstad & McIntyr, 1997), compararon la eficacia y seguridad de ampicilina/sulbactam 3 g EV c/6 h vs cefoxitina 2 g EV cada 6 horas en sujetos con pie diabético infectado. El ensayo clínico fue doble ciego, en un solo centro de EEUU. Se incluyeron personas con DM, mayor a 18 años, infección grado 1

(celulitis, sin ruptura de piel), sin uso de terapia antibiótica 4 días previos. Se excluyó pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min, infección concomitante, enfermedad terminal, neutropenia, embarazo o lactancia. Se reclutaron 36 sujetos (18 en cada grupo), con una media de edad de 60.7 años del grupo de ampicilina –sulbactam y 57.8 años del grupo de cefoxitina. No hubo diferencia en la mejoría clínica en ambos grupos después de 5 días de tratamiento. (5.5% vs 38.8%, RR 0.14 IC 95% 0.02 – 1.05). No se encontró diferencia en la tasa de eventos adversos, los cuales fueron sobretodos gastrointestinales y de menor importancia. (39% vs 33%; RR 1.17 IC95% 0.49 2.79). No se encontró diferencias entre la tasa de amputación mayor (RR 1.00, IC 95% 0.59 -1.28). La duración de hospitalización fue más larga en el grupo ampicilina-sulbactam (media de 21 días, mínimo 6, máximo 58) que el grupo tratado con cefoxitina (media de 12 días, mínimo 4, máximo 39), aunque esta diferencia no fue significativa, pudiendo deberse al bajo poder de la muestra con solo 36 sujetos.

(B. A. Lipsky, Baker, Landon, & Fernau, 1997), compararon ofloxacino 400 mg EV cada 12 horas, con un cambio a medicación oral al alta por un total de 14 a 28 días vs ampicilina-sulbactam 1g a 2g / 0.5 g – 1 g EV cada 6 horas, con un cambio a amoxicilina /ácido clavulámico 500 mg/125 mg cada 8 horas. El ensayo clínico no fue ciego, aleatorizado, multicéntrico (12) en EEUU. Se incluyeron sujetos con infección que requieran antibiótico, drenaje purulento, edema o eritema. Se excluyeron pacientes con osteomielitis si el hueso afectado no fue removido, presencia de microorganismos resistentes, delgadez. convulsiones, hemodiálisis, uso de antibiótico 48 horas previas. Se reclutaron 108 sujetos, 84% varones, con una media de 61.5 años. . No hubo diferencia significativa en la proporción de

pacientes con mejoría clínica. (72.7% vs 64.2%, RR 1.13 IC95% 0.88 – 1.47). No hubo diferencias entre la frecuencia de eventos adversos entre ambos grupos (30.9% vs 16.9%; RR 1.82 IC 95% 0.89 – 3.72). No se presentaron efectos adversos que llevaron a la discontinuación de la medicación y ninguno fue severo. No se encontró diferencia entre las tasas de amputación (RR 0.11, IC 95% 0.01 – 1.94)

(Grayson, Gibbons, Habershaw, Levin, & Karchmer, 1994) compararon la eficacia y seguridad de imipenem cilastatina EV cada 6 horas (dado por una media de 15 días) con ampicilina-sulbactam 2g / 1 g EV cada 6 horas (dado por una media de 13 días) en sujetos con pie diabético infectado. El ensayo clínico fue doble ciego, aleatorizado, de un solo centro en EEUU, con seguimiento de 13 semanas. Se usó como unidad de análisis los episodios de infección en vez de los participantes. Se incluyó sujetos con DM con infección que comprometiera el miembro inferior y que requiera hospitalización. Se excluyó creatinina > 3.5 mg/dl, embarazo, enfermedad severa, inmunodepresión, uso reciente de antibiótico. Se reclutó a 93 participantes, con 96 episodios de infección, un 72% fue del sexo masculino con una media de 60 años. No hubo diferencia en la frecuencia de mejoría clínica al completar la terapia (81.3 vs 85.4%, RR 0.95 IC95% 0.80 - 1.14) o después de 13 semanas de seguimiento (56.3% vs 68.8%, RR 0.82 IC95% 0.60 – 1.12). No se encontró diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre grupos (35.4% vs 33.3%; RR 10.6 IC95% 0.61 -1.85). No hubo diferencias en la proporción de eventos adversos significativos, definidos como reacción severa que requiere suspensión del agente farmacológico en estudio o algún tratamiento específico (18.8% vs 14.6% ; RR 1.29 IC95% 0.52 – 3.17). No se reportó diferencia en el riesgo de amputación por

infección. (58.3% vs 68.7%; RR 0.85 , IC 95% 0.62 – 1.15). Hubo un caso de amputación mayor en el grupo de imipenem y 3 en el grupo de ampicilina-sulbactam. No se reportó diferencia en la tasa de recurrencia de infección durante el seguimiento (31.2% vs 43.7% ; RR 0.71 IC95% 0.42 – 1.21).

Eficacia de ceftriaxona

(Clay et al., 2004), comparó ceftriaxona 1g + metronidazol 1g ambos dados cada 24h con ticarcilina –ácido clavulámico 3.1g Ev cada 6 h por una media de 6.7 días. El ensayo clínico no tuvo cegamiento, incluyeron sujetos con al menos 2 de los siguientes signos: calor local, secreción purulenta, eritema, fiebre y Wagner 1,2 o 3. Se excluyó osteomielitis, uso de antibióticos > 24 horas antes de reclutamiento, neutropenia o trombocitopenia. Se reclutaron 70 sujetos, 100% varones, con edad media de 63.8 años. No hubo diferencia en la proporción de participantes con resolución clínica de la infección al final del tratamiento. (72.2% vs 76.5%, RR 0.94 IC 95% 0.72 – 1.24). No se reportaron eventos adversos en el estudio. Ni tasas de amputación.

Eficacia de clindamicina

(B. A. Lipsky, Pecoraro, Larson, Hanley, & Ahroni, 1990), compararon clindamicina 300 mg VO cada 6 horas con cefalexina VO cada 6 horas, cada régimen dado por 14 días. El estudio fue ciego, aleatorizado en un solo centro en EEUU. Se incluyeron sujetos con infección que no compromete la vida, sin uso de antibióticos tópicos o sistémicos 2 semanas previas, todo tipo de lesiones. Se excluyeron pacientes con toxicidad sistémica (fiebre alta, hipotensión,

descompensación metabólica), infección que comprometa la vida o la extremidad inferior (celulitis extensa, linfangitis, gangrena u osteomielitis). Se reclutaron 56 participantes, 100% del sexo masculino, con una media del grupo intervención del 59 años y una media del grupo control de 62.7 años.. Al final del tratamiento, no hubo diferencia entre grupos de pacientes con mejoría clínica (77.7% vs 72.4%, RR 1.07 IC95% 0.79 – 1.45). Se reportó un caso de diarrea leve causado por *Clostridium difficile* en el grupo de clindamicina y dos causas de náusea leve y diarrea en el grupo de cefalexina (RR 0.47 IC95% 0.04 – 4.84). Se reportó un solo caso de amputación menor en el grupo tratado con clindamicina (RR 3.21, IC95% 0.14 - 75.6). Se reportaron 5 muertes, pero no tuvieron relación con la infección por pie diabético, no se brindó información sobre las muertes de cada grupo. No hubo diferencia en las tasas de curación de la úlcera (40% vs 30%; RR 1.20 , IC 95% 0.59 – 2.46). Se presentaron 8 casos (15.7%) de recurrencia o persistencia de úlcera infectada durante el periodo de seguimiento pero no se reportó cuántos en cada grupo.

Revisión sistemática

(Olid et al., 2015) realizaron una revisión sistemática para determinar la eficacia y seguridad de antibióticos sistémicos en el tratamiento de pie diabético infectado comparados con otros ATB sistémicos, tópicos o placebo. Se evaluaron ensayos clínicos, cuyo resultado sea resolución de infección, tiempo de resolución, complicaciones y efectos adversos. Se incluyeron 20 ensayos clínicos con 3791 participantes. Los estudios fueron heterogéneos en diseño, población, esquema antibiótico y resultados. Se agruparon los 16 agentes antibióticos en 6 categorías, 1) penicilinas antipseudomona 2) penicilinas de espectro ampliado 3) cefalosporinas

4) carbapenémicos 5) fluoroquinolonas 6) otros antibióticos. De 20 estudios, 9 presentaron cegamiento, 1/3 proveyeron información sobre el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, y el 90% recibió fondos de la industria farmacéutica para su desarrollo. Encontró evidencia de ertapenem con o sin vancomicina es mejor que tigaciclina (RR 0.92 IC 95% 0.85 -0.99). En todas las demás combinaciones no hubo diferencias en las tasas de mejoría clínica. Los autores concluyen que debido a la alta heterogeneidad de los estudios, no queda claro si algún tratamiento sistémico es mejor que otro en resolver la infección.

2.3 Bases Teóricas

La Diabetes mellitus es una enfermedad metabólica en su origen y fundamentalmente vascular en su expresión clínica, que está adquiriendo proporciones de auténtica epidemia y representa un grave problema de salud.(Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2013)

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el año 2017 se calcularon unos 425 millones de adultos en todo el mundo con diabetes mellitus, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (estratificada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Ello supone también un incremento en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad y está asociada a tener ingresos bajos y medianos. (Federation International de Diabetes, 2017) En Perú la prevalencia de DM se calcula en 7%, donde solo el 60% conoce padecerla y con una de las incidencias más altas del mundo. (S. N. Seclen, Rosas, Arias, Huayta, & Medina, 2015; S. Seclen, Rosas, Arias, & Medina, 2017)

Las complicaciones crónicas pueden ser específicas de la diabetes mellitus, como retinopatía, neuropatía, nefropatía (complicaciones microangiopáticas) o bien obedecer a una mayor incidencia de la enfermedad aterosclerótica de los grandes vasos, lo que se denomina macroangiopatía a nivel cerebral, cardíaco y vascular periférico. (American Diabetes Association, 2019)

Aunque las complicaciones secundarias a la macroangiopatía, la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus, son las complicaciones derivadas de la microangiopatía, las más temidas por causar discapacidad y mala calidad de vida, sobre todo la retinopatía y la presencia de úlceras en los pies. (Blanes et al., 2012)

Las úlceras en las extremidades inferiores aparecen durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 15 % de los pacientes. Su incidencia global anual es del 2-3% y en aquellos pacientes con neuropatía, su prevalencia oscila entre el 2-10%. (Frykberg et al., 2006)

El pie diabético se considera como un síndrome de etiopatogenia multifactorial resultante de la interacción de factores sistémicos siendo uno de los más importantes la neuropatía. La hiperglucemia mantenida es el factor de riesgo más importante para su desarrollo y su expresión clínica más común es la polineuropatía simétrica distal de distribución en calcetín. Es de aparición insidiosa y su prevalencia aumenta con la edad, afectando al 10 % de los diabéticos al momento del diagnóstico y a casi a la mitad de los casos con 25 años de evolución. La neuropatía afecta las fibras somáticas (sensitivo-motoras) y autonómicas, inicialmente se alteran las fibras nerviosas pequeñas provocando pérdida del dolor y temperatura, posteriormente las fibras grandes, disminuyendo el umbral de percepción de vibración y la sensibilidad superficial. Las alteraciones sensitivas

hacen que los diabéticos no sean capaces de detectar los cambios de temperatura, el exceso de presión producido por los zapatos ajustados o cualquier otro traumatismo mantenido. La neuropatía motora favorecen la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y una distribución anormal de las cargas del pie. Finalmente la neuropatía autonómica predispone a la sequedad y fisuras en la piel (Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2013; Wukich et al., 2013)

Estos mecanismos provocan la aparición de úlceras neuropáticas o neuroisquémicas, sobre las que se desarrollan infecciones que potencialmente ponen en peligro la pierna o la vida de los pacientes, considerando que presentan disminución cualitativa y cuantitativa de la respuesta leucocitaria facilitando la infección y generando un peor pronóstico. (Blanes et al., 2012; Dalla Paola, 2014; B. Lipsky et al., 2012).

Las infecciones del pie diabético son la causa más frecuente de hospitalización de los diabéticos con un 25% caracterizándose por tener estancias prolongadas y resultados clínicos malos. El adecuado y precoz diagnóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección temprana del microorganismo causante y los antibióticos a los que son sensibles son mandatorios para efectuar un tratamiento temprano y apropiado de la infecciones en el pie diabético.(Doiz-Artázcoz et al., 2005)

Las bacterias causantes proceden en su mayoría de la flora cutánea e intestinal del propio paciente. La etiología varía según el tipo de infección y determinadas situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, manipulación u hospitalización

previa). En las infecciones agudas superficiales y leves sin riesgo de amputación mayor, predominan *S. aureus* y *Streptococcus* beta hemolítico mientras que en las estructuras más profundas (tejido celular subcutáneo o músculo) con riesgo de perder la extremidad o muerte, suelen ser polimicrobianas. (Blanes et al., 2012; Glaudemans, Uçkay, & Lipsky, 2015; B. Lipsky et al., 2012) que incluyen: *Enterococcus sp*, bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, *Peptoestreptococcus sp*, *Bacteroides sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, y otras bacterias gram negativas no fermentativas. (B. Lipsky et al., 2012)

Una vez establecido el diagnóstico clínico de infección en el pie diabético, debe elegirse inicialmente un esquema antibiótico empírico, y posteriormente modificarlo según la respuesta clínica. (B. A. Lipsky et al., 2016)

El tratamiento de las infecciones del pie diabético no está debidamente estandarizado lo que constituye un problema para el manejo de muchas de ellas. Sin embargo se usan muchos esquemas para el manejo de infecciones moderadas-severas que es el motivo del presente trabajo de investigación. Entre ellas podemos mencionar amoxicilina-ácido clavulámico endovenoso, ampicilina sulbactam, ertapenem, piperacilina-tazobactam, ceftriaxona asociado a metronidazol o clindamicina e imipenem-cilastatina. (B. A. Lipsky et al., 2005; B. A. Lipsky, Giordano, Choudhri, & Song, 2007; B. A. Lipsky, Itani, et al., 2004)

De todo este repertorio ceftriaxona-clindamicina es la que permite una mejor adherencia al tratamiento sobre todo por su accesibilidad económica.

2.4 Marco conceptual

Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad metabólica multifactorial que implica principalmente una deficiencia de la secreción de insulina y la adquisición de resistencia a la insulina sus criterios diagnósticos se basan en el nivel de la glicemia en ayunas, glicemia a las 2 horas después de una carga de glucosa de 75 g la hemoglobina glicosilada.(Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2013)

Pie diabético. Ulcera, infección o necrosis producida por la neuropatía diabética o enfermedad arterial periférica en una persona con diabetes mellitus.

Infección de pie diabético. Presencia de signos inflamatorios locales como edema, eritema, dolor, edema, secreción purulenta y sistémicos como fiebre y leucocitosis. La presencia de neuropatía o enfermedad arterial periférica puede alterar la clásica presentación de personas sin diabetes. Requiere un tratamiento antibiótico precoz, de buen espectro y duración adecuada debido a la alta tasa de amputación mayor y mortalidad como consecuencia de una mal tratamiento.

Ampicilina – sulbactam. Amino penicilina con un inhibidor de las betalactamasas, la combinación de ampicilina/sulbactam se encuentra en una relación 1: 2. (1000mg + 500mg respectivamente. Tiene actividad bactericida contra bacterias gram+, gram- y anaerobios exceptuando *S. aureus* meticilinoresistente y *Pseudomonas aeruginosa*.

Ceftriaxona. Antibiótico betalactámicos de 3ra generación que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Tiene actividad contra bacterias gram negativas, algunas bacterias gram positivas y anaerobios.

Clindamicina. Pertenece al grupo de las lincosamidas. Actúa uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Tiene actividad contra las bacterias anaerobias y gram positivas.

2.5 Hipótesis y variables

2.5.1 Hipótesis

Resultado primario: Frecuencia de mejoría clínica

H0: La frecuencia de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es igual.

H1: La frecuencia de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es diferente.

Resultado secundario: Tiempo de mejoría clínica

H0: El tiempo de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es igual.

H1: El tiempo de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es diferente.

2.5.2 Variables

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
DEPENDIENTES					
Mejoría clínica de pie diabético	Mejoría de signos y síntomas de infección producto del ingreso de una bacteria causando reacción inflamatoria local y/o sistémica.	Ausencia después de 2 días de tratamiento: Dolor, Eritema Edema Drenaje purulento Fiebre Leucocitosis	Cualitativa	Nominal	Mejoría Fracaso
Tiempo de hasta mejoría clínica	Tiempo desde ingreso hasta culminación de antibiótico	Tiempo desde ingreso hasta culminación de antibiótico	Cuantitativo	De razón	En días
INDEPENDIENTE					
Esquema antibiótico	Ceftriaxona: Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular .. Tiene actividad contra Gram. Negativos algunos Gram. positivos y anaerobios. Clindamicina : Actúa uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Tiene actividad contra las bacterias anaerobias y gram negativas .	Esquema 1 Ceftriaxona 2 gr / 24 h. EV Hasta 21 días + Clindamicina 600mg /8 h EV hasta 21 días	Cualitativa	Nominal	Ceftriaxona + clindamicina

	Ampicilina/sulbactam; actividad bactericida contra bacterias gram+, gram- y anaerobios exceptuando S. aureus meticolinoresistente y Pseudomonas aeuroginosa.	Esquema 2 Ampicilina/sulbactam 2000/1000 g / 6 h EV hasta 21 días			Ampicilina - sulbactam
--	--	---	--	--	------------------------

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de Investigación

El presente estudio fue diseño cuantitativo, experimental, sin cegamiento (abierto), prospectivo, longitudinal, analítico.

3.2 Unidad de Análisis

Paciente hospitalizado por pie diabético en el servicio de Medicina Interna N° 3 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud en Lima- Perú.

3.3 Población de estudio

Pacientes del Servicio de Medicina Interna N°3 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con una frecuencia estimada de 300 pacientes hospitalizados al año por pie diabético.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
- Pacientes con diagnóstico de pie diabético infectado en grado moderado-severo de acuerdo a la clasificación establecida por la IDSA (Anexo 4).
- Pacientes que acepten participar voluntariamente en el estudio y firmen el consentimiento informado. (Anexo 5)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
- Infección leves de acuerdo a la clasificación establecida por la IDSA
- Lesiones predominantemente causadas por otra etiología: quemaduras, fascitis necrotizante.
- Pacientes con diagnóstico de osteomielitis en pie
- Pacientes con tratamiento por más de 24 horas con terapia antibiótica sistémica dentro de las 72 horas previas al ingreso.
- Pacientes con insuficiencia arterial periférica crítica con indicación de revascularización
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que no acepten el procedimiento

3.4 Tamaño de la muestra

Se tomó como fórmula la comparación de proporciones de 2 muestras independientes. Se consideró el número de hospitalizaciones al año de 300 pacientes, la probabilidad esperada de mejoría clínica con ampicilina sulbactam del 90%, la probabilidad esperada de mejoría clínica con ceftriaxona-clindamicina del 59%, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 89%, nos resulta un tamaño muestral de 60 sujetos, 30 por cada grupo.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

n : Tamaño de muestra necesario para estimar una diferencia entre proporciones.

Z_{α} : Valor correspondiente al riesgo de una prueba unilateral con nivel 0.05 = 1.96

Z_{β} : Valor correspondiente al poder de la prueba : 89%

p_1 : Proporción esperada de mejoría clínica en esquema ceftriaxona clindamicina: 59%

p_2 : Proporción esperada de mejoría clínica en esquema ampicilina-sulbactam: 90%

p : Promedio de proporciones $(p_1 + p_2) / 2$.

3.5 Selección de la muestra

La selección de los 60 pacientes se realizó entre abril de 2009 y abril de 2010 según los criterios de inclusión elaborados, mediante un muestreo aleatorio.

3.6 Procedimientos

El personal asistencial la guía clínica de pie diabético del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y de la Asociación Americana de Diabetes del año 2009 para el manejo y tratamiento los pacientes.

Al ingreso de hospitalización se seleccionaron los pacientes que reunían los criterios de inclusión, y posteriormente se realizó la explicación y firma del consentimiento informado por parte del familiar y del paciente.

Mediante una secuencia de aleatorización oculta y preestablecida, se le asignó la administración de algunos de los dos siguientes esquemas por un tiempo mínimo de

5 días y máximo de 21 días. El primer esquema fue ceftriaxona a dosis de 2 g cada 24 h asociado a clindamicina 600 mg EV cada 8 horas y el segundo esquema fue ampicilina sulbactam a dosis de 3 g cada 6 horas. No se realizó estrategia de cegamiento tanto para el personal asistencial como para los pacientes.

Ambos grupos pudieron recibir como única terapia adicional el glicopéptido vancomicina a dosis de (15mg/kg./12 h) a dosis máxima de 1 g /12 h EV ajustado a la función renal y de acuerdo a los criterios estandarizados cuando exista sospecha de estafilococo meticilino resistente.

A cada paciente se le realizó un examen físico general y preferencial, se le efectuó una radiografía de la extremidad afectada y exámenes estandarizados hematológicos (hemograma) y bioquímicos (glucosa, urea, creatinina, perfil hepático, perfil lipídico).

Los pacientes fueron seguidos por el equipo médico de la unidad de pie diabético y evaluados en forma diaria durante la visita médica desde el día de ingreso hasta completar terapia parenteral, mediante una ficha de seguimiento clínico. (Anexo 2).

Validación de instrumento de recolección de datos.

Se confeccionó una ficha de recolección (Anexo 2A y 2B) con las variables del estudio, que fue evaluado por mediante juicio de expertos mediante metodología Delphy (Anexo 3). Para su aplicación se requirió una concordancia de los 3 expertos mayor a 0.8.

3.7 Técnicas de recolección de datos

Los datos obtenidos se registraron en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) mediante un cuestionario y posteriormente se ingresaron a una hoja de cálculo mediante los códigos preestablecidos en la operacionalización. Se utilizó además la historia clínica para datos complementarios.

3.8 Análisis e interpretación de la información

Posterior a valorar y subsanar datos incompletos, presencia de valores extremos y digitación errada, la data se trasladó al programa Stata v11.

Se clasificó la mejoría clínica como “cura” cuando la remisión de la sintomatología de ingreso que incluye fiebre, eritema perilesional, dolor y/o drenaje purulento después de 5 días de tratamiento, “fracaso” a la persistencia y/o empeoramiento de la sintomatología ≥ 2 días de tratamiento y que requirieron adicional terapia antibiótica sistémica no consignada en el protocolo, “pérdida”, pacientes que recibieron <2 días de tratamiento o “indeterminada” con dificultad en la clasificación. La valoración de mejoría clínica se realizó en forma ciega mediante un médico ajeno al servicio de medicina interna, que no conocía el objetivo del estudio ni otras características de los pacientes mediante consulta por correo electrónico. Los momentos de evaluación fue al inicio, a los 5 días y al momento de la discontinuación del antibiótico.

El resultado primario fue la proporción de pacientes con resultado favorable (definido como remisión de todos los síntomas) al momento de la discontinuación de la terapia endovenosa.

Se analizaron las variables demográficas y clínicas según el tipo de intervención. Las variables cuantitativas se resumieron con media y desviación estándar si

tuvieron distribución normal o mediana con rango intercuartílico si no lo presentara. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se evaluó si hubo diferencias basales para las variables cuantitativas mediante T de Student o suma de rangos de Wilcoxon según normalidad y para variables cualitativas se realizó Chi cuadrado o F exacta de Fisher si los valores esperados eran menor a 5 en más de 25% de los casos. Se consideró como nivel de significancia un $p < 0.05$.

Se planteó inicialmente realizar un análisis de intención a tratar, sin embargo no hubo ninguna pérdida o interrupción en el seguimiento. No se pudo calcular tasa de incidencias de mejoría clínica al haber presentado todos los pacientes mejoría clínica en el periodo de seguimiento.

Se comparó el tiempo de mejoría entre ambos grupos mediante T de Student. Se halló la mediana de supervivencia y la densidad de incidencia. Además se graficó la curva de Kaplan Myer de mejoría clínica según esquema antibiótico comparándola mediante la prueba de log rank.

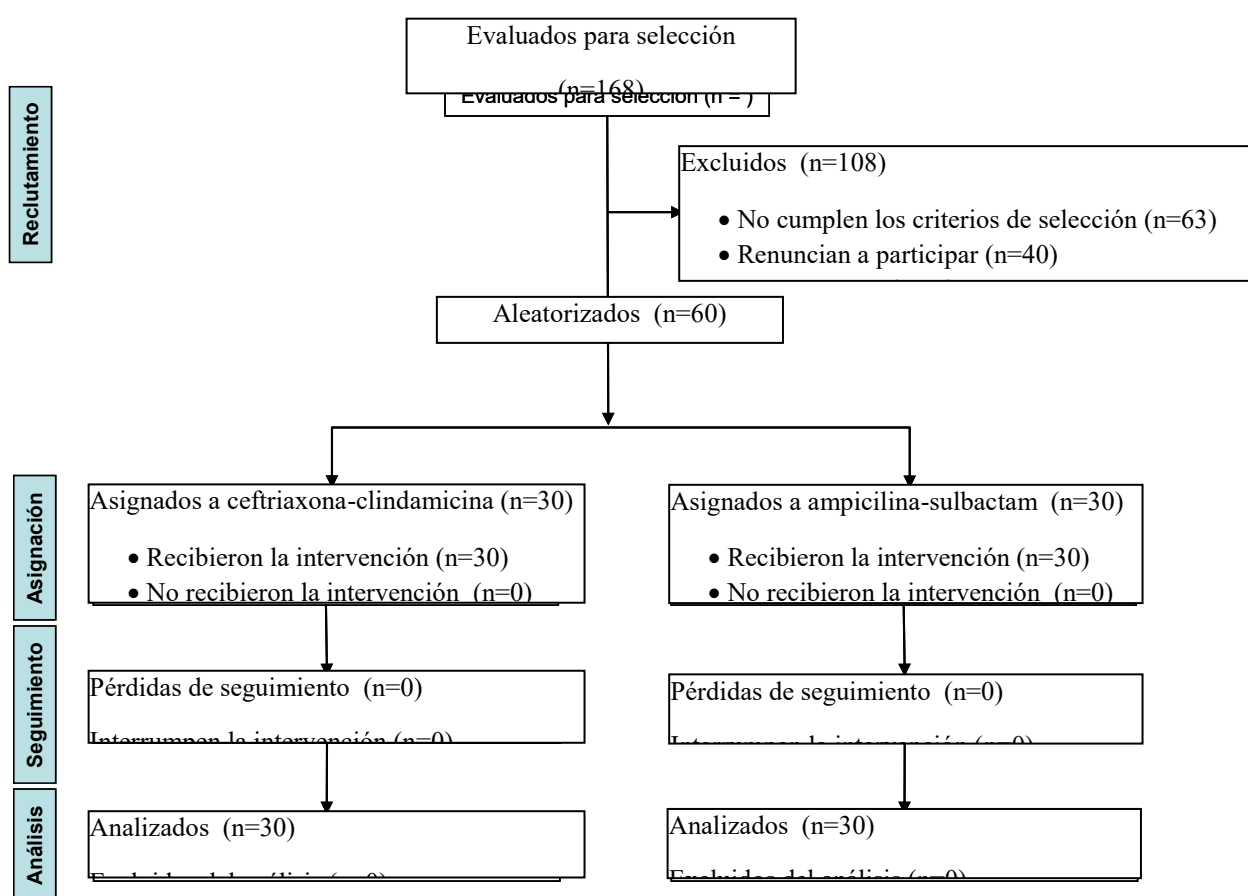
3.9 Aspectos éticos

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional Mayor de San Marcos y por el Comité de Ética de la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Se siguieron estrictamente los preceptos de la declaración de Helsinki, beneficencia, justicia, autonomía y no maleficencia. Todos los pacientes con sus familiares firmaron consentimiento informado. (Anexo 5) Se guardó la confidencialidad de los datos, estando codificados para determinar la persona, solo la investigadora principal tuvo acceso a los datos para identificar a los sujetos.

CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Presentación de resultados

Gráfico 1. Diagrama de flujo de reclutamiento, aleatorización, seguimiento y análisis de pacientes con pie diabético infectado.



Inicialmente se reclutaron 168 sujetos potenciales, se excluyó inicialmente 108 por no cumplir los criterios de selección, sobre todo por osteomielitis y enfermedad arterial periférica severa. Otra proporción importante fue por no querer participar, decidida por

familiar directo, y un pequeño número por reacciones adversas previas a los fármacos. No hubo pérdidas en el seguimiento, y los 60 sujetos aleatorizados completaron el resultado primario.

Tabla 1. Características demográficas basales entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam

		Total	Ceftri -clinda N (%)	Amp -sulb N(%)	P*
Sexo	Varón	36 (60.0)	21 (70.0)	15 (50.0)	0.18
	Mujer	24 (40)	9 (30.0)	15 (50.0)	
Edad (años)	× ± DE	73.3 ± 8.3	74.7 ± 7.2	71.7 ± 9.1	0.16
	< 70	20 (33.3)	9 (30.0)	11(36.7)	0.79
	70 – 79	24 (40.0)	12 (40.0)	12 (40.0)	
	≥ 80	16 (26.7)	9 (30.0)	7 (23.3)	
Tiempo enfermedad (años)	× ± DE	24.2 ±7.1	24 ± 7.3	24.4 ± 7.0	0.81
	< 20	17 (28.3)	10 (33.3)	7 (23.3)	0.42
	20-29	27 (45.0)	11 (36.7)	16 (53.3)	
	≥ 30	16 (26.7)	9 (30.0)	7 (23.3)	
Antecedentes	Nefropatía	11 (18.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	0.31
	Retinopatía	10 (16.9)	5 (16.7)	5 (17.2)	0.95
	Neuropatía	32 (53.3)	17 (56.7)	15 (50.0)	0.60
	Enf. coronaria	9 (15.0)	3 (10.0)	6 (20.0)	0.27
	ACV	4 (6.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	0.30
	HTA	23 (38.2)	12 (40.0)	11 (36.7)	0.79
	Dislipidemia	13 (21.7)	7 (23.3)	6 (20.0)	0.75

Fuente: Base de datos

Ceftri-clinda: Ceftriaxona-clindamicina, Amp-sulb: Ampicilina-sulbactam, $\bar{x} \pm DE$: Media \pm Desviación estándar, HTA : Hipertensión arterial, ACV: Accidente cerebrovascular, P: nivel de significancia

La población estudiada tuvo un promedio de edad de 73 años y el 60% eran varones con un promedio de tiempo de enfermedad de 24 años.

De las complicaciones microvasculares, la más común fue la neuropatía diabética con más del 50%, nefropatía y retinopatía no superan la quinta parte.

La complicación macrovascular más común fue la enfermedad coronaria con el 15% y la comorbilidad más frecuentemente asociada fue la hipertensión arterial con un 40%.

No se observan diferencias en las características basales demográficas y clínicas entre los grupos de intervención. (Tabla 1)

Tabla 2. Características clínicas basales entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam

		Total	Ceftri -clinda N (%)	Amp -sulb N (%)	P
Diagnóstico de ingreso	Neuropático	38 (63.3)	21 (70.0)	17 (56.7)	0.29
	Neruoisquémico	14 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	
	Isquémico	8 (13.3)	2 (6.7)	6 (20.0)	
Tiempo lesión (días)	× ± DE	9.6 ± 7.9	10.8 ± 8.2	8.4 ± 6.1	0.16
	< 7	25 (41.7)	10 (33.3)	15 (50.0)	0.26
	7-13	20 (33.3)	10 (33.3)	10 (33.3)	
	≥ 14	15 (25.0)	10 (33.3)	5 (16.7)	
Grado de infección IDSA	Moderado	57 (93.3)	27 (90.0)	29 (96.7)	0.13
	Severo	4 (1.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	
Meggitt – Wagner	2	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0.35
	3	58 (96.7)	30 (100.0)	28 (93.3)	
	4	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	
Fontaine	Normal	38 (63.3)	21 (70.0)	17 (56.7)	0.18
	2a	16 (26.7)	5 (16.7)	11 (36.7)	
	2b	6 (10.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	
Localización	Antepié	34 (56.7)	17 (56.7)	17 (56.7)	0.92
	Mediopié	15 (25.0)	8 (26.7)	7 (23.3)	
	Retropié	11 (18.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	
Tamaño (cm²)	× ± DE	5.4 ± 2.4	5.6 ± 2.3	5.2 ± 2.4	0.52
Profundidad (cm)	× ± DE	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.6	2.5 ± 0.8	0.36
Leucocitos (cel/mm³)	× ± DE	6990 ± 1435	6957 ± 1901	7030 ± 756	0.84
Drenaje (ml)	× ± DE	8.0 ± 2.7	8.5 ± 2.9	7.5 ± 2.3	0.11

Fuente: Base de datos

Ceftri-clinda: Ceftriaxona-clindamicina, Amp-sulb: Ampicilina-sulbactam, $\bar{x} \pm DE$: Media \pm Desviación estándar, IDSA Infectious Disease Society American, P: nivel de significancia

Las dos terceras partes de los pacientes presentó pie diabético tipo neuropático, con un tiempo de evolución de 9.6 días. El grado de infección fue mayoritariamente moderada con un 93%, sólo 4 personas tuvieron infección severa (es decir con fiebre, leucocitosis y otras afecciones sistémicas). El 7% presentó Wagner 3 sin compromiso óseo, el 57% de las lesiones estuvieron ubicadas en antepié y con un tamaño promedio de 5.4 cm². (Tabla 2)

Tabla 3. Resultados clínicos entre pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam

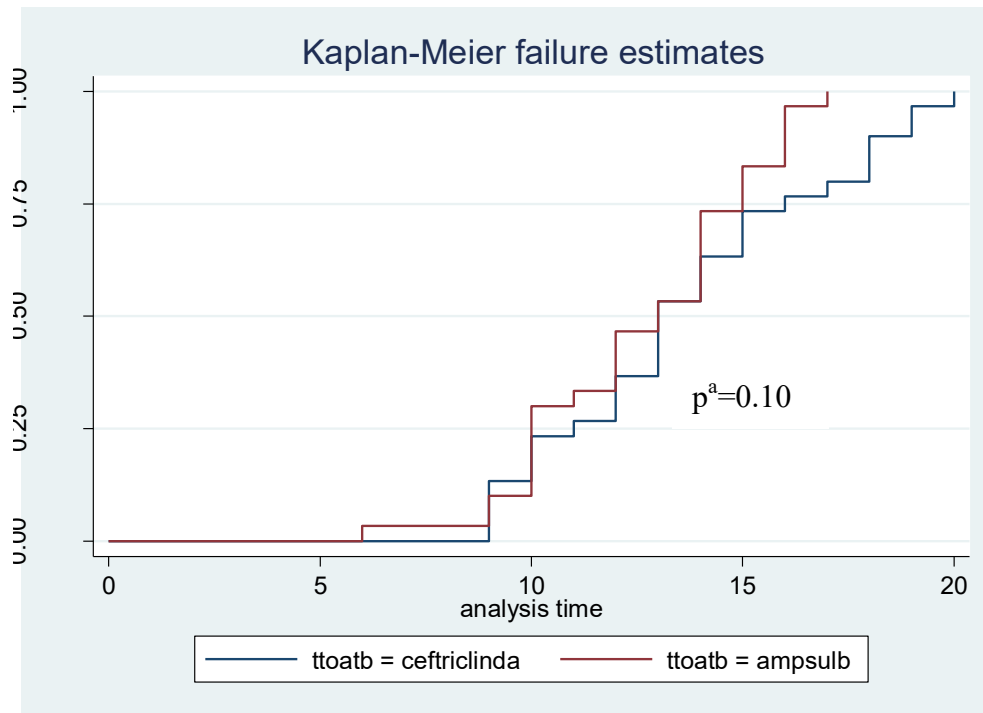
		Ceftri -clinda N (%)	Amp -sulb N (%)	P
Mejoría clínica	%	30 (100.0)	30 (100.0)	0.99
Densidad de incidencia de mejoría clínica	mejoría clínica / 100 persona- semana	51	55	0.17
Mediana de cura total	Nro	13	13	0.10
Pérdida de seguimiento	%	0 (0.0)	0 (0.0)	
Interrupción de tratamiento	%	0 (0.0)	0 (0.0)	
Amputación mayor	%	0 (0.0)	0 (0.0)	
Muerte	%	0 (0.0)	0 (0.0)	

Fuente: Base de datos

Ceftri-clinda: Ceftriaxona-clindamicina, Amp-sulb: Ampicilina-sulbactam, $\bar{x} \pm DE$: Media \pm Desviación estándar, 100 per-sem: 100 personas-semana. P: nivel de significancia

Todos los pacientes alcanzaron mejoría clínica durante el periodo de seguimiento y no se presentaron pérdidas, ni abandonos, ni amputación mayor debido a la infección. Se observa una mayor densidad de incidencia de mejoría en el grupo ampicilina-sulbactam con 55 personas curadas / 100 personas-semana frente al grupo ceftriaxona-clindamicina con 51 personas curadas/100 personas-semana, sin embargo no presentó diferencia significativa ($p>0.05$) (Tabla 3)

Gráfico 2 . Curva de Kaplan Meier de ocurrencia de mejoría clínica durante hospitalización.



Fuente: Base de datos

Ceftri/Clinda: Ceftriaxona/clindamicina, Amp/Sulb: Ampicilina/Sulbactam,

P : nivel de significancia a: Prueba de log Rank test

No se presentó diferencia en las curvas de Kaplan Meyer para mejoría clínica de infección usando ampicilina-sulbactam c ceftriaxona-clindamicina. (Gráfico 2).

Tabla 4. Tiempo de curación de signos y síntomas de infección de pacientes con pie diabético infectado que recibieron ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam

		Ceftri -Clinda N (%)	Amp -Sulb N (%)	P
Tiempo de mejoría clínica (días)	× ± DE	13.6 ± 3.3	12.6 ± 2.7	0.19
Tiempo de cura total (días)	<10	4 (13.3)	3 (10.0)	0.58
	≥10-14	15 (50.0)	19 (63.3)	
	15 - 28	11 (36.7)	8 (26.7)	
Tiempo de curación por signo/síntoma individual				
Dolor		7.2 ± 2.1	6.8 ± 2.0	0.13
Eritema		4.2 ± 2.3	3.1 ± 2.2	0.10
Secreción		9.6 ± 1.8	7.4 ± 1.9	0.17
Calor		8.3 ± 2.0	6.2 ± 2.1	0.08
Edema		14.5 ± 1.6	8.6 ± 2.0	0.05
Fiebre		3.7 ± 1.7	2.5 ± 2.1	0.24
Leucocitosis		10.6 ± 2.1	7.5 ± 1.9	0.14
Tiempo de curación según nro de signos/síntomas				
1 signo/síntoma		4.9 ± 2.3	3.9 ± 3.7	0.19
2 signos/síntomas		7.5 ± 2.5	6.6 ± 3.3	0.12
3 signos/síntomas		10.6 ± 2.4	9.2 ± 3.1	0.14
4 signos/síntomas		12.6 ± 1.9	11.6 ± 2.8	0.35
5 signos/síntomas		15.6 ± 2.1	14.6 ± 2.9	0.15

Fuente: Base de datos

Ceftri-clinda: Ceftriaxona-clindamicina, Amp-sulb: Ampicilina-sulbactam, $x \pm \text{DE}$: Media \pm Desviación estándar, P: nivel de significancia

No hubo diferencia del tiempo de curación para ambos grupos, que fue de 13.6 días para el grupo de ceftriaxona-clindamicina vs 12.6 días para el grupo ampicilina-sulbactam ($p>0.05$). Ni tampoco en forma individual o agrupados..(Tabla 4)

4.2 Pruebas de hipótesis

Frecuencia de mejoría clínica

H0: La frecuencia de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es igual.

H1: La frecuencia de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es diferente.

		Ceftri -clinda N (%)	Amp -sulb N (%)	P
Mejoría clínica	%	30 (100.0)	30 (100.0)	0.99

No se pudo rechazar la hipótesis nula.

Tiempo de mejoría clínica

H0: El tiempo de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es igual.

H1: El tiempo de mejoría clínica en el grupo que recibe ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam es diferente.

		Ceftri -Clinda N (%)	Amp -Sulb N (%)	P
Tiempo hasta mejoría clínica (días)	$\times \pm DE$	13.6 \pm 3.3	12.6 \pm 2.7	0.19

No se pudo rechazar la hipótesis nula.

4.3 Análisis, interpretación y discusión de resultados

Los hallazgos demostraron que ambos esquemas de tratamiento son eficaces en el tratamiento de pacientes con pie moderado-severo sin compromiso óseo ni isquemia crítica y con similares tiempos de curación.

Un mal abordaje en el tratamiento antibiótico de infecciones del pie diabético produciría un mayor número de complicaciones como son osteomielitis, gangrena y amputación. Producto de diversos estudios de evaluación del perfil bacteriano en infecciones moderadas-severas, las bacterias causales incluyen sobre todo a cocos gram positivos aerobios, bacilos gram negativos y anaerobios obligados; sin embargo es a veces incierto el significado clínico de algunos aislados bacterianos. Adicionalmente se está incrementando la resistencia bacteriana incluso en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Para asegurar que los posibles patógenos son los causantes, muchos especialistas recomiendan agentes antimicrobianos de amplio espectro en infecciones moderadas-severas al menos inicialmente. Sin embargo, no se deben usar por largo plazo, y considerar disminuir el espectro cuando el cultivo y sensibilidad estén disponibles. (B. A. Lipsky et al., 2016)

Se han realizado muchos estudios para evaluar fármacos antibacterianos con el apropiado espectro para infecciones por pie diabético, siendo uno de ellos los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. De las presentaciones disponibles en Perú, tenemos a ampicilina –sulbactam, amoxicilina-ácido clavulámico y piperacilina-tazobactam, demostrando su eficacia para infecciones respiratorias, de partes blandas,

urinarias, gineco-obstétricas e intra-abdominales. (Barcelona, Marin, & Stambouliau, 2008).

Ampicilina- sulbactam es un fármaco con espectro antibacteriano ampliado, muy útil contra bacterias que desarrollan betalactamasas. Tiene presentación endovenosa y oral, facilitando la continuación de la medicación al alta si es necesario. Ha demostrado no inferioridad con respecto betalactámicos antipseudomona como piperacilina/tazobactam (Harkless et al., 2005) a linezolid (B. A. Lipsky, Itani, et al., 2004), cefoxitina (Erstad & McIntyr, 1997), quinolonas de segunda generación (B. A. Lipsky, Baker, Landon, & Fernau, 1997) y carbapenémicos (Grayson, Gibbons, Habershaw, Levin, & Karchmer, 1994). Los 5 estudios descritos previamente fueron ensayos clínicos, de los cuales 3 fueron abiertos es decir no tuvieron cegamiento y 3 fueron multicéntricos realizados en los EEUU. También los 5 estudios, usaron la misma dosis, dosis que se usó también en este estudio y con un seguimiento entre 14 a 28 días. Todos excluyeron osteomielitis y enfermedad arterial periférica. El objetivo primario fue la remisión de signos y síntomas de infección como dolor, eritema, edema, secreción purulenta y fiebre. Predominó el sexo masculino, con una media de edad de 61 años. Todos los estudios demostraron no diferencias ampicilina –sulbactam con sus comparadores. E igualmente similar tasa de eventos adversos, excepto el linezolid que causó mayor diarrea y náusea. Por tanto ampicilina-sulbactam se recomiendan como terapia empírica en el manejo de infecciones moderada-severas.

Los reportes de resistencia bacteriana en pie diabético en otros establecimientos de salud locales muestra altas frecuencias, sin embargo, a pesar de lo severo de ello, se logra el salvamento de la extremidad inferior, existiendo la posibilidad de que alguna de las bacterias encontradas tengan un incierto significado clínico en la infección, no

siendo necesariamente los agentes etiológicos, o que existan sinergias que se debilitan al afectar a una de las bacterias en los cultivos polimicrobianos al administrar el tratamiento antibiótico. (Yovera-Aldana et al., 2017)

El esquema ceftriaxona-clindamicina, conformada por una cefalosporina de 3ra generación y una lincomicina, ofrece un espectro adecuado para las infecciones moderadas en pacientes con infección de novo, sin osteomielitis y sin factores de resistencia. Además que es disponible en todos los establecimientos de salud del seguro social en todos los niveles de atención. (Maguiña-Vargas, Ugarte-Gil, & Montiel, 2006). Un ensayo clínico de ceftriaxona junto con metronidazol , no demostró ser inferior que ticarcilina-ácido clavulámico (Clay et al., 2004). Y un estudio de clindamicina vs cefalexina tampoco demostró ser inferior (B. A. Lipsky, Pecoraro, Larson, Hanley, & Ahroni, 1990).

El trabajo demostró que ambos esquemas de tratamiento logran mejoría clínica en similar tiempo, por lo que su uso empírico en este tipo de infecciones, sería recomendable. Sin embargo en pacientes con alta sospecha de resistencia bacteriana debido a uso previo de antibióticos, hospitalizaciones previas, uso crónico de dispositivos como sondas urinarias, se recomendaría iniciar con fármacos de mayor espectro tipo carbapenémicos con glucopéptido y rotar 3-4 días después con el resultado del cultivo.

El presente estudio evidencia empíricamente la evolución clínica de los pacientes con infecciones moderadas-severas en la unidad de pie diabético del Hospital Nacional

Guillermo Almenara Irigoyen usando esquemas como ceftriaxona-clindamicina vs ampicilina-sulbactam, accesibles concluyendo que aún son eficaces para tratar una enfermedad con prolongada estancia hospitalaria y altos costos tanto directos como indirectos.

Son fortalezas del estudio, la evaluación ciega del resultado primario que fue la mejoría clínica según los parámetros clínico-bioquímicos, y que ningún paciente interrumpió el seguimiento ni el tratamiento.

Son limitaciones el no cegamiento tanto al personal de salud como a los pacientes del tratamiento endovenoso a recibir, la no descripción de las co-intervenciones que se realizaron en ambos grupos que puedan influir en el estudio, así como el no detalle de variables de seguridad como efectos adversos de los tratamientos.

CONCLUSIONES

- El 100% de los pacientes presentó mejoría clínica con el uso de ampicilina-sulbactam vs ceftriaxona –clindamicina
- El tiempo en el que se cura la mitad de los sujetos es el décimo tercer día tanto para ampicilina-sulbactam como para ceftriaxona –clindamicina.
- Los signos clínicos que remiten con mayor rapidez en pie diabético infectado usando ampicilina-sulbactam como o ceftriaxona –clindamicina. son fiebre, eritema y dolor.
- No hubo diferencias en las tasas de mejoría clínica por la intervención de ampicilina-sulbactam vs ceftriaxona –clindamicina durante el periodo de seguimiento en sujetos con pie diabético infectado moderado- severo.
- No hubo diferencias en el promedio del tiempo para alcanzar mejoría clínica por la intervención de ampicilina-sulbactam vs ceftriaxona –clindamicina durante el periodo de seguimiento en sujetos con pie diabético infectado moderado- severo.

RECOMENDACIONES

- En paciente con úlcera nueva infectada grado moderada-severa sin compromiso óseo podría usarse como terapia empírica cualquiera de los dos esquemas.
- Debido a la buena evolución de los pacientes se recomienda la creación del servicio de terapia endovenosa ambulatoria o clínica de día para la administración de antibióticos, que permitirá optimizar el uso de las camas hospitalarias.
- Del mismo modo, en caso de pacientes postrados o de difícil movilización, la administración del tratamiento podría ser por parte de los servicios de PADOMI o COPHOES del Seguro Social de Salud ESSALUD.
- Actualmente la resistencia bacteriana aumenta progresivamente, recomendando la evaluación continua del perfil bacteriológico para establecer estrategias antibióticas empíricas para todos los demás tipos de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. (2019). 11 . Microvascular Complications and Foot Care : Standards of Medical Care in Diabetes d 2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S124–S138.
<https://doi.org/10.2337/dc19-S011>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2013). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Rev ALAD*, 142. Retrieved from https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013
- Barcelona, L., Marin, M., & Stambouliau, D. (2008). Mecanismo de acción y espectro de los inhibidores de betalactamasas. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 68, 65–74.
- Blanes, J. I., Clará, A., Lozano, F., Alcalá, D., Doiz, E., Merino, R., ... García Sánchez, J. E. (2012). Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología*, 64(1), 31–59. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2011.11.001>
- Clay, P. G., Graham, M. R., Lindsey, C. C., Lamp, K. C., Freeman, C., & Glaros, A. (2004). Clinical Efficacy , Tolerability , and Cost Savings Associated with the Use of Open-Label Metronidazole Plus Ceftriaxone Once Daily Compared with Ticarcillin / Clavulanate Every 6 Hours as Empiric Treatment for Diabetic Lower- Extremity Infections in Olde. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2(3), 181–189.
- Dalla Paola, L. (2014). Confronting a dramatic situation: The charcot foot complicated by osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*, 13(4), 247–262. <https://doi.org/10.1177/1534734614545875>
- Doiz-Artázcoz, E., González-Calbo, A., Girón-González, J. A., Bohórquez-Sierra, J. C., Benítez-Rodríguez, E., Marín-Casanova, P., ... Bohórquez-Sierra, C. (2005). Antibioterapia empírica en el pie diabético y no diabético. *Angiología*, 57(5), 389–400. [https://doi.org/10.1016/s0003-3170\(05\)79340-8](https://doi.org/10.1016/s0003-3170(05)79340-8)
- Erstad, B. L., & McIntyr, K. E. (1997). Prospective , Randomized Comparison of Ampicillin / Sulbactam and Cefoxitin for Diabetic Foot Infections. *Vascular Surgery*, 31(4), 419–426.
- International Diabetes Federation. (2017). *Atlas de Diabetes de la FID*. (International Diabetes Federation, Ed.) (8th ed.). Brussels, Belgium. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>
- Frykberg, R. G., Zgonis, T., Armstrong, D. G., Driver, V. R., Giurini, J. M., Kravitz, S. R., ... Vanore, J. V. (2006). Diabetic Foot Disorders: A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*, 45(5 SUPPL.), 1–66. [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(07\)60001-5](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(07)60001-5)
- Glaudemans, A. W. J. M., Uçkay, I., & Lipsky, B. A. (2015). Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot. *Diabetic Medicine*, 32(6), 748–759. <https://doi.org/10.1111/dme.12750>
- Graña-Aramburú, A. (2015). Filósofos que contribuyeron al progreso de la medicina. *Acta Med Peru*, 32(1), 41–49. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v32n1/a06v32n1.pdf>
- Grayson, M. L., Gibbons, G. W., Habershaw, G. M., Levin, E., & Karchmer, A. W. (1994). Use of

- Ampicillin/Sulbactam Versus Imipenem/Cilastatin in the Treatment of Limb-Threatening Foot Infections in Diabetic Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 18(5), 683–693.
- Harkless, L., Boghossian, J., Pollak, R., Caputo, W., Dana, A., Gray, S., & Wu, D. (2005). An Open-Label, Randomized Study Comparing Efficacy and Safety of Intravenous Piperacillin/Tazobactam and Ampicillin/Sulbactam for Infected Diabetic Foot Ulcers. *Surgical Infections*, 6(1), 27–40.
- Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Murdoch, D. P., Peters, E. J. G., & Lipsky, B. A. (2007). Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis*, 44(4), 562–565. <https://doi.org/10.1086/511036>
- Lipsky, B. A., Aragon-Sanchez, J., Diggle, M., Embil, J., Kono, S., Lavery, L. A., ... EJ, P. (2016). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 32(Suppl1), 45–74.
- Lipsky, B. A., Armstrong, D. G., Citron, D. M., Tice, A. D., Morgenstern, D. E., & Abramson, M. A. (2005). Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*, 366(9498), 1695–1703.
- Lipsky, B. A., Baker, P. D., Landon, G. C., & Fernau, R. (1997). Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Infections : Comparison of Two Parenteral-to-Oral Regimens. *Clinical Infectious Diseases*, 24(4), 643–648.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Deery, H. G., Embil, J. M., Joseph, W. S., Karchmer, A. W., ... Tan, J. S. (2004). Guidelines: Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 39(7), 885–910.
- Lipsky, B. A., Giordano, P., Choudhri, S., & Song, J. (2007). Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/ amoxicillin-clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(2), 370–376. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm130>
- Lipsky, B. A., Itani, K., Norden, C., & Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. (2004). Treating Foot Infections in Diabetic Patients : A Randomized , Multicenter , Open-Label Trial of Linezolid versus Ampidllin-Sulbactam Amoxcillin- Clavulanate. *Clin Infect Dis*, 38(1), 17–24.
- Lipsky, B. A., Pecoraro, R. E., Larson, S. A., Hanley, M., & Ahroni, J. H. (1990). Outpatient Management of Uncomplicated Lower-Extremity Infections in Diabetic Patients. *Archive of Internal Medicine*, 150(4), 790–797.
- Lipsky, B., Berendt, A. R., Cornia, P., Pile, J., Peters, E., Armstrong, D. G., ... Infectious Diseases Society of America. (2012). 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*, 54(12), e132-73. <https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e318278f3e6>
- Maguiña-Vargas, C., Ugarte-Gil, C. A., & Montiel, M. (2006). Uso adecuado y racional de los

- antibióticos. *Acta Med Peru*, 23(2), 15–20.
- Olid, S., Solà, I., Barajas-Nava, L., Gianneo, G., Bonfill Cosp, X., & Lipsky, B. (2015). Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews Systemic*, (9), Art. No.: CD009061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009061.pub2>. www.cochranelibrary.com
- Quispe-Landeo, Y., & Panizo-Linke, R. (2017). *Guía Clínica para la Prevención, diagnóstico y tratamiento multidisciplinario del pie diabético*. (Fondo Editorial Comunicacional, Ed.) (1ra ed.). Lima: Colegio Médico del Perú.
- Seclen, S. N., Rosas, M. E., Arias, A. J., Huayta, E., & Medina, C. A. (2015). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 3(1), e000110. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000110>
- Seclen, S., Rosas, M., Arias, A., & Medina, C. (2017). Elevated incidence rates of diabetes in Peru: Report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 5(1), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000401>
- Selva, O., Barajas-Nava, L., Gianneo, D., Sol, I., Bonfill Cosp, X., & Lipsky, B. (2015). Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.*, (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009061.pub2>. www.cochranelibrary.com
- Tchero, H., Kangambega, P., Noubou, L., Becsangele, B., Fluieraru, S., & Teot, L. (2018). Antibiotic therapy of diabetic foot infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*, 26(5), 381–391. <https://doi.org/10.1111/wrr.12649>
- Wukich, D. K., Armstrong, D. G., Attinger, C. E., Boulton, A. J. M., Burns, P. R., Frykberg, R. G., ... Siminerio, L. (2013). Inpatient management of diabetic foot disorders: A clinical guide. *Diabetes Care*, 36(9), 2862–2871. <https://doi.org/10.2337/dc12-2712>
- Yovera-Aldana, M., Rodríguez, A., Vargas, M., Heredia, P., Huamán, M. O., Vargas-Vilca, J., ... García-Orbegoso, E. (2017). Resistencia bacteriana y factores asociados en pacientes con pie diabético infectado sin desenlace de amputación mayor en un hospital nacional peruano. *Acta Medica Peruana*, 34(3), 173–181.
- Zaragoza-Crespo, R., & Blanes-Mompó, J. I. (2006). Infección y pie diabético. ¿Existen nuevas posibilidades terapéuticas? *Angiología*, 58(5), 347–356. [https://doi.org/10.1016/s0003-3170\(06\)74993-8](https://doi.org/10.1016/s0003-3170(06)74993-8)

ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de consistencia.

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivo	Hipótesis	Variables	Tipo y diseño de estudio	Diseño muestral	Recolección de datos:
“Estudio comparativo de la eficacia de ceftriaxona-clindamicina frente a ampicilina-sulbactam en el manejo de pie diabético infectado”	¿La asociación de ceftriaxona y clindamicina es tan eficaz como ampicilina sulbactam en el manejo de pie diabético infectado?	Determinar la eficacia de ceftriaxona y clindamicina frente a ampicilina sulbactam en el manejo del pie diabético infectado	La asociación de ceftriaxona y clindamicina tiene la misma eficacia que ampicilina sulbactam en el manejo de pie diabético infectado.	-Variable dependiente Pie diabético infectado con mejoría clínica. - variable independiente - Ampicilina sulbactam - Ceftriaxona - Clindamicina	cuantitativo, experimental, sin cegamiento (abierto), prospectivo, longitudinal. analítico	Diseño: cuantitativo, experimental, sin cegamiento (abierto), prospectivo, longitudinal. analítico. Población: Pacientes del Servicio de Medicina Interna N°3 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con hospitalizados por pie diabético. Criterios de exclusión: Se excluyó a a) Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 b) Infección leves de	Al ingreso de hospitalización se seleccionaron los pacientes que reunían los criterios de inclusión, y posteriormente se realizó la explicación y firma del consentimiento informado por parte del familiar y del paciente. Mediante una secuencia de aleatorización oculta y preestablecida, se le asignó la administración de algunos de los dos siguientes esquemas por un tiempo mínimo de 5 días y máximo de 21 días. El primer esquema fue ceftriaxona a dosis de 2 g cada 24 h asociado a clindamicina 600 mg EV cada 8 horas y el segundo esquema fue ampicilina sulbactam a dosis de 3 g cada 6 horas. No se realizó estrategia de cegamiento

					<p>acuerdo a clasificación IDSA</p> <p>c) Lesiones causadas por: quemaduras, fascitis necrotizante.</p> <p>d) Osteomielitis en pie</p> <p>e) Tratamiento > 24 horas con terapia antibiótica sistémica</p> <p>f) Insuficiencia arterial periférica crítica con indicación de revascularización</p> <p>Tamaño muestral. Se calculó un tamaño muestral de 60 sujetos, 30 por cada grupo.</p>	<p>tanto para el personal asistencial como para los pacientes.</p> <p>Ambos grupos pudieron recibir como única terapia adicional el glicopéptido vancomicina a dosis de (15mg/kg./12 h) a dosis máxima de 1 g /12 h EV ajustado a la función renal y de acuerdo a los criterios estandarizados cuando exista sospecha de estafilococo meticilino resistente.</p> <p>A cada paciente se le realizó un examen físico general y preferencial, se le efectuó una radiografía de la extremidad afectada y exámenes estandarizados hematológicos (hemograma) y bioquímicos (glucosa, urea, creatinina, perfil hepático, perfil lipídico).</p> <p>Los pacientes fueron seguidos por el equipo médico de la unidad de pie diabético y evaluados en forma diaria durante la visita médica desde el día de ingreso hasta completar terapia parenteral, mediante una ficha de seguimiento clínico.</p>
--	--	--	--	--	---	---

ANEXO 2A. Ficha de recolección de datos.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE CEFTRIAXONA
CLINDAMICINA FRENTE AMPICILINA SULBACTAM EN EL MANEJO DE PIE
DIABÉTICO INFECTADO**

FECHA : __/__/____ EDAD: _____ SEXO : M F

TIEMPO DE ENFERMEDAD: _____ (años) FECHA DE INGRESO: __/__/____

DIAGNOSTICO DE INGRESO

COMPLICACIONES CRONICAS

TIPO	SI	NO	TIEMPO	CARACTERISTICAS
Nefropatía diabética	Si	NO		
Retinopatía diabética	Si	NO		
Neuropatía diabética	SI	NO		
Cardiopatía coronaria	SI	NO		
Hipertensión arterial	SI	NO		
Dislipidemia	SI	NO		
ACV	SI	NO		

GRUPOS DE ESTUDIO

FECHA : __/__/____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nº

GRUPO ASIGNADO

A	CEFTRIAXONA - CLINDAMICINA
B	AMPICILINA SULBACTAM

EXAMEN CLINICO PREVIO REGIONAL DEL PIE

PEDIS :

--	--	--	--	--	--

PIE DERECHO : D I

DESCRIPCIÓN

UBICACIÓN Antepié, Mediopié Retropié.

TAMAÑO Se efectuara con una regla y se expresara en cm 2 :

PROFUNDIDAD, Se efectuara la medición con un estilete expresará en mm

ERITEMA CIRCUNDANTE, Se considerara desde el borde de la lesión hasta la zona de eritema más distante.:

NECROSIS, Se determinara la existencia de necrosis por la presencia de tejido desvitalizado:

DRENAJE DE SECRECIÓN:

Leve : menos de 5, Moderado : 5 – 15 cc, Severo : > 15 cc

LEUCOCITOS (Control cada 4 días): _____

TEMPERATURA :

ANEXO 2B. Ficha de seguimiento clínico.

Grupo Clínico	A	B
----------------------	----------	----------

FECHA			2009
--------------	--	--	-------------

N:

SIGNO/SINTOMA	DIA																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Eritema perilesional																					
Drenaje de secreción																					
Edema																					
Dolor																					
Calor																					
Fiebre																					
Leucocitosis																					

COMENTARIO : _____

ANEXO 3. Evaluación instrumento de recojo de información.

1. DATOS GENERALES

1.1 Apellidos y nombres del juez:

1.2 Grado académico:

1.3 Profesión:

1.4 Lugar de trabajo:

1.5 Celular

1.6 Lugar y fecha

2. ASPECTOS DE LA EVALUACIÓN

Buenos días, marque con una cruz (x) según indicadores en general del cuestionario del Anexo 1.
En la parte final encontrará una tabla de suma de marcas, el cual sólo será llenado por el investigador.
Agradecemos su colaboración

Indicadores	Criterios	Muy baja	Baja	Regular	Buena	Muy buena
		1	2	3	4	5
Claridad	Está formulado en lenguaje apropiado y comprensible					
Objetividad	Permite medir hechos observables					
Actualidad	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología					
Organización	Presentación ordenada					
Suficiencia	Comprende aspectos de las variables en cantidad y calidad suficiente					
Pertinencia	Permite conseguir datos de acuerdo a los objetivos planteados.					
Consistencia	Permite conseguir datos basados en teorías o modelos teóricos					
Coherencia	Entre variables, dimensiones, indicadores e ítems					
Metodología	La estrategia responde al propósito de la investigación.					

Aplicación	Los datos permiten un tratamiento estadístico pertinente.					
------------	---	--	--	--	--	--

CONTEO TOTAL DE MARCAS (No sume, será realizado por investigador)	A	B	C	D	E

$$\text{Coeficiente de validez} = \frac{1 \times A + 2 \times B + 3 \times C + 4 \times D + 5 \times E}{50} =$$

3. OPINIÓN DE LA APLICABILIDAD

CATEGORIA	
No válido, reformular	0.20 – 0.40
No válido, modificar	0.41 – 0.60
Válido, mejorar	0.61 – 0.80
Válido, aplicar	0.81 – 1.00

4. RECOMENDACIONES

.....

ANEXO 4. Criterios de infección según IDSA.

Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections

(Lavery, Armstrong, Murdoch, Peters, & Lipsky, 2007)

Clinical manifestations of infection	Infection severity	PEDIS grade ^c
Wound lacking purulence or any manifestations of inflammation	Uninfected	1
Presence of ≥ 2 manifestations of inflammation (purulence, or erythema, pain, tenderness, warmth, or induration), but any cellulitis/erythema extends ≤ 2 cm around the ulcer, and infection is limited to the skin or superficial subcutaneous tissues; no other local complications or systemic illness.	Mild	2
Infection (as above) in a patient who is systemically well and metabolically stable but which has ≥ 1 of the following characteristics: cellulitis extending >2 cm, lymphangitic streaking, spread beneath the superficial fascia, deep-tissue abscess, gangrene, and involvement of muscle, tendon, joint or bone	Moderate	3
Infection in a patient with systemic toxicity or metabolic instability (e.g., fever, chills, tachycardia, hypotension, confusion, vomiting, leukocytosis, acidosis, severe hyperglycemia, or azotemia)	Severe	4

ANEXO 5. Consentimiento informado.

El presente documento es un consentimiento informado, es decir la autorización para la participación voluntaria, en el siguiente trabajo: "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE CEFTRIAXONA Y CLINDAMICINA FRENTE A AMPICILINA SULBACTAM EN EL MANEJO DE PIE DIABETICO INFECTADO" cuyo objetivo es establecer la eficacia terapéutica de la asociación de ceftriaxona y clindamicina en el manejo de lesiones moderada-severas de pacientes con pie diabético sin compromiso vascular hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna N 3 del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

Yo, _____ DNI: _____

Nacionalidad: _____ Estado Civil: _____

Domiciliado en: _____ Teléfono: _____

Y/O

Yo, _____ DNI: _____

Domiciliada en: _____ Teléfono: _____

Representante Legal de _____

Siendo mayores de 18 años, en uso pleno de nuestras facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indican, declaro mediante la presente:

1.- Haber sido informados de manera objetiva, clara y sencilla, por la DRA : YUDITH RENEE QUISPE LANDEO Médico asistente de la Unidad de Pie Diabético del Servicio de Medicina Interna N 3 del HNGAI investigador principal, de todos los aspectos relacionados al proyecto de Investigación titulado "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE CEFTRIAXONA Y CLINDAMICINA FRENTE A AMPICILINA SULBACTAM EN EL MANEJO DE PIE DIABETICO INFECTADO"

2.- Tener conocimiento claro de que el objetivo es demostrar la eficacia terapéutica de la asociación de ceftriaxona y clindamicina para el manejo de lesiones moderadas-severas de pacientes con pie diabético sin compromiso vascular.

3.- Haber sido informado de que mi participación en el proyecto consiste en:

a).-En el manejo de las lesiones de mi miembro inferior se efectuaran esquemas terapéuticos de acuerdo a estándares internacionales.

b).- Manejo de la infección a través de los siguientes esquemas terapéuticos escogidos al azar:

- Ceftriaxona asociado a Clindamicina
- Ampicilina sulbactam

4.- Que el equipo de investigadores me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como de cualquier información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.

5.- Que estoy de acuerdo en el USO, para fines académicos, de los resultados obtenidos en el presente estudio.

6.-Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo ni inconveniente alguno para mi salud.

7.- Que cualquier pregunta que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por la Dra. Yudith Renee Quispe Landeo antes mencionada con quien me puedo comunicar por el teléfono: 997929634.

8.- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir algún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

9.- Que los resultados de las pruebas me serán entregados oportunamente.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO:

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria acuerdo:

A.- Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores de la Unidad de Pie Diabético del Servicio de Medicina Interna N^o 3 del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen a realizar el referido estudio.

B.- Reservarme el derecho de revocar esta autorización así como mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del Voluntario _____

Firma del Representante Legal _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario y su representante legal de la naturaleza del protocolo mencionado. Certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción han impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Firma del Investigador: _____

Lugar y Fecha: _____

Testigo: -----